

Vacunas neumocócicas: problemas y soluciones

J.J. Gómez Marco^a, M. Canals Aracil^b, M.C. González Martínez^c, J. Antona Casado^b y A. Benito Poveda^d

Introducción

El neumococo (*Streptococcus pneumoniae*)¹ es un germen grampositivo, capsulado, colonizador de las vías aéreas superiores y causante de múltiples patologías como bacteriemias/sepsis, neumonía, meningitis, artritis, peritonitis, otitis, sinusitis, endocarditis y empiema, entre otras.

La cápsula es el principal factor de virulencia capaz de inhibir la fagocitosis leucocitaria, pasar a la sangre y colonizar órganos diversos.

Se conocen más de 90 serotipos, aunque sólo 23 tienen un papel patogénico importante. Aunque los serotipos son constantes, su distribución geográfica varía de unos países a otros. El interés de esta variabilidad geográfica es que las vacunas actuales y, sobre todo, las nuevas vacunas conjugadas, serán tanto más eficaces en cuanto incluyan los serotipos más prevalentes en cada país².

El neumococo coloniza las vías respiratorias superiores a veces sin causar síntomas (portadores asintomáticos) y éstos son el reservorio y los responsables de la mayoría de los casos de transmisión a otras personas. Situaciones como la pérdida de la integridad del epitelio respiratorio por infecciones, tabaquismo, alteraciones de la deglución presente en pacientes alcohólicos, por fármacos o senilidad, favorecen la aparición de infecciones por neumococo en las vías respiratorias bajas. Se calcula que está colonizado un 64% de los niños menores de 24 meses³.

La enfermedad invasiva se define fundamentalmente por episodios de bacteriemia, sepsis, meningitis y neumonía bacteriémica. Las enfermedades no invasivas más importantes corresponden a otitis y sinusitis aguda en niños, neumonía no bacteriémica y reagudizaciones infecciosas

Puntos clave

- Las diversas manifestaciones clínicas de las infecciones originadas por neumococo constituyen un problema sanitario de primera magnitud.
- Las dos estrategias actuales para hacer frente a este problema son la prevención mediante vacunas y la utilización racional de los antibióticos.
- La vacuna de polisacáridos plantea algunas cuestiones no resueltas: no es eficaz en niños menores de 2 años y su discutible eficacia en mayores de 65 años e inmunodeprimidos.
- La reciente aparición de vacunas conjugadas resuelve parcialmente estos problemas: es eficaz en menores de 2 años e induce memoria inmunológica.
- Se han de resolver algunas cuestiones antes de plantearse su introducción en el calendario vacunal sistemático: número de dosis, coste/eficacia y asociación con otras vacunas.
- La posible solución a la baja eficacia de la vacuna de polisacáridos en mayores de 65 años e inmunodeprimidos quizá radique en el desarrollo de vacunas conjugadas para adultos.

^aMédico de Familia. Miembro del Grupo de Infecciosas del PAPPS-semFYC. Madrid. España.

^bMédico de Familia. EAP Las Calesas. Área XI. Madrid. España.

^cMédico de Familia. EAP Santa Hortensia. Área II. Madrid. España.

^dDUE. EAP Las Calesas. Área XI. Madrid. España.

Correspondencia:
José Javier Gómez Marco.
C/ Cobos de Segovia, 7, portal 6, 5.º A.
28005 Madrid. España.

Correo electrónico: jjgomez@medynet.com

en pacientes con patología de base (enfermedad pulmonar crónica, exacerbaciones de bronquitis, complicaciones de la gripe, peritonitis, etc.).

Se estima una incidencia de infección neumocócica invasiva en los países desarrollados de 50-60 casos por 100.000 habitantes y año. Una de las infecciones más características es la neumonía, que constituye un problema sanitario de primera magnitud, ya que es una de las principales causas de mortalidad e ingreso hospitalario⁴. Según datos del estudio EPINE⁵, las neumonías representan el 13-16% de

TABLA 1
Respuesta inmunitaria a la vacuna 23-valente

Respuesta vacunal	Patología de base
Respuesta satisfactoria	Esplenectomía
	Linfomas previa quimioterapia
Respuesta suficiente	Personas mayores de 65 años
	Diabetes mellitus
	Enfermedad pulmonar crónica
	Cirrosis hepática
	Alcoholismo
Respuesta pobre	Diálisis crónica
	Síndrome nefrótico
Respuesta muy pobre	Leucemia linfocítica crónica
	Mieloma múltiple
	Infección VIH con CD4 < 200

las infecciones comunitarias hospitalizadas. La incidencia de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) se estima en 50-100 casos por 100.000 habitantes y año, con una mortalidad del 5%, aunque en pacientes ingresados puede llegar al 25%. El riesgo de infección neumocócica es superior en pacientes menores de 4 años y mayores de 65, independientemente de la enfermedad de base⁶. La bacteriemia supone alrededor de un tercio de las infecciones neumocócicas y el origen más frecuente de la neumonía.

TABLA 2
Eficacia/efectividad de la vacuna de polisacáridos

Autor (año)	Población	Diseño	Tipo de infección	% de eficacia (IC del 95%)
Simberkoff (1986)	Pacientes mayores de 50 años	Ensayo clínico	Neumonía neumocócica	-32% (no especificado)
			Enfermedad invasiva	
Sims (1988)	Pacientes hospitalizados	Casos-controles	Enfermedad invasiva	70% (37-86)
Shapiro (1991)	Pacientes con infección invasiva	Cohortes	Todos los pacientes	48% (5-72)
			Inmunocompetentes	62% (24-81)
			Inmunocomprometidos	< 0% (< 0-64)
Butler (1993)	Pacientes con meningitis	Cohortes	Inmunocomprometidos	49% (22-67)
			Inmunocompetentes	49% (27-65)
			Mayores de 65 años	75% (57-85)
Farr (1995)	Pacientes con bacteriemia, enfermedades crónicas	Casos y controles	Bacteriemia	80% (34-94)
Kojula (1997)	Pacientes mayores de 60 años	Ensayo clínico	Neumonía sin especificar	59% (6-82)
Ortquist (1998)	Pacientes mayores de 50 años hospitalizados por neumonía	Ensayo clínico	Neumonía neumocócica	-28% (-150 a -34)
			Neumonía sin especificar	
Honkanen (1999)	Pacientes mayores de 65 años	Ensayo clínico	Neumonía neumocócica	-20% (-90 a -20)
			Enfermedad invasiva	60% (-40 a -90)
Nichol (2000)	Hospitalizados con patología pulmonar crónica	Cohortes retrospectivo (más vacuna antigripal)	Neumonía	57% (38-84)
			Éxitus	71% (56-91)

A pesar de las discrepancias existentes en la bibliografía en función del tipo de estudio y métodos diagnósticos utilizados⁷⁻⁹, el neumococo es el germen más frecuente de las NAC. Según datos declarados en España (1996) el 21% de todas las neumonías correspondió al neumococo¹⁰. Asimismo, de todas las neumonías que requieren hospitalización, un 30-50% es causada por neumococo.

El neumococo también es la causa más frecuente de meningitis en mayores de 25 años y el germen más frecuente de peritonitis espontánea.

Sobre la incidencia en niños, en Cataluña se ha encontrado una incidencia de enfermedad invasora de 61/100.000 en niños menores de 2 años y una incidencia de meningitis neumocócica en lactantes de 7-9/100.000¹¹. Aproximadamente en un 40% de las otitis medias se aísla el neumococo.

También hay que destacar el incremento de resistencias del neumococo a los antibióticos de uso más frecuente, como penicilinas, cefalosporinas, macrólidos, cotrimoxazol y quinolonas.

Las dos estrategias para hacer frente a las infecciones neumocócicas son la utilización racional de los antibióticos y el uso de vacunas.

Vacuna de polisacáridos

Aunque las investigaciones para la obtención de vacuna se iniciaron hace más de cien años, fue en 1977 cuando se comenzó a utilizar una vacuna 14-valente. En 1983¹² apareció una vacuna 23-valente que contiene 23 serotipos de

TABLA 3
Metaanálisis eficacia/efectividad de vacuna de polisacáridos

Autor	Estudios incluidos	Tipo de infección	Eficacia; OR/RR (IC del 95%)	Comentarios
Fine ¹³ (1994)	9 ensayos clínicos	Neumonía neumocócica confirmada	0,34 (0,24-0,48)	Eficaz en pacientes de bajo riesgo para neumonía neumocócica
		N. neumocócica (serotipos vacunales)	0,17 (0,09-0,33)	
		N. neumocócica sospechada	0,47 (0,35-0,63)	No eficaz en pacientes de alto riesgo
Hutchinson ¹⁴ (1999)	13 ensayos clínicos (65.000 pacientes)	Enfermedad sistémica	0,27 (0,13-0,49)	Disminuye el riesgo de enfermedad sistémica en 73%
		Neumonía neumocócica en mayores de 65 años	0,17 (0,09-0,31)	
		Institucionalizados	0,07 (0,00-0,50)	No hay evidencia de que sea menos eficaz en mayores de 65 años, enfermos crónicos o institucionalizados
Moore ¹⁵ (2000)	13 ensayos clínicos (45.226 pacientes)	Todas las neumonías	1,47 (0,92-1,27)	No eficaz en ninguno de los grupos estudiados
		Neumonía neumocócica	0,88 (0,72-1,07)	
		Éxito posneumonía	0,93 (0,72-1,20)	No eficaz en inmunocomprometidos
		Bacteriemia	0,53 (0,14-1,94)	
Cornu ¹⁶ (2001)	Ensayos clínicos (48.837 pacientes)	N. neumocócica confirmada	0,29 (0,29-0,42) p = 0,74	Reduce el 71% de neumonía bacteriémica
		N. neumocócica sospechada	0,60 (0,37-0,96) p < 0,001	Reduce el 40% de sospecha de neumonía
		Éxito por neumonía	0,68 (0,51-0,92) p = 0,32	
		Todas las neumonías	0,78 (0,58-1,07)	No eficaz en pacientes de 55 años o mayores

polisacáridos capsulares con 25 µg de cada uno de ellos en una solución salina isotónica. Los 23 serotipos incluidos en la vacuna son los causantes del 90% de las infecciones neumocócicas graves. En España se registró en 1999.

Respecto a la inmunogenicidad de la vacuna, la respuesta inmunitaria inducida por ésta no es igual en todos los pacientes ni para todos los serotipos. Además, la inmunogenicidad varía en función de la patología de base del paciente. En la tabla 1 se explicita la respuesta vacunal en función de la patología de base preexistente. La respuesta inmunitaria es mayor en sujetos inmunocompetentes que en inmunodeprimidos. No induce respuesta en niños menores de 2 años. Al ser una vacuna de polisacáridos no induce memoria inmunológica.

Los datos disponibles sobre la eficacia/efectividad son uno de los puntos más controvertidos. En la tabla 2 se resumen algunos de los trabajos publicados. Es eficaz en pacientes inmunocompetentes para la prevención de bacteriemia/sepsis o neumonía bacteriémica (47-70%). Respecto a la eficacia en la prevención de neumonía no bacteriémica o en pacientes inmunodeprimidos o mayores de 65 años, los datos son contradictorios. Se han dado a conocer 4 metaanálisis (tabla 3) de los trabajos publicados para depurar la información respecto a la eficacia/efectividad de la vacuna de polisacáridos. La vacuna parece ser eficaz en inmunocompetentes para prevenir la enfermedad neumocócica invasiva y la neumonía bacteriémica. Respecto a la eficacia en mayores de 65

años e inmunodeprimidos y/o de alto riesgo para enfermedad neumocócica, los datos son contradictorios.

Esta discordancia entre los estudios publicados se refleja en la disparidad de las recomendaciones para la vacunación (especialmente en mayores de 65 años) que han aprobado los diversos organismos y autoridades sanitarias^{12,17-19}.

A pesar de la ingente cantidad de información contradictoria actualmente disponible sobre la eficacia/efectividad de la vacuna, hay algunas cuestiones no resueltas²⁰:

- Aun con las dudas que genera su eficacia, es la única forma de prevenir la enfermedad.
- La no significación de algunos ensayos clínicos y metaanálisis puede deberse tanto a la metodología utilizada como a la falta de potencia estadística o a muestras insuficientes en subgrupos de los pacientes evaluados.
- Se necesitan más estudios en grupos específicos, sobre todo en mayores de 65 años y/o pacientes institucionalizados para conocer la eficacia real y el coste/efectividad de la vacuna.
- La extrapolación de los resultados publicados a nuestro país con coberturas de vacunación muy bajas impide conocer su efectividad real en nuestro medio.
- Aunque la eficacia en pacientes mayores de 65 años e inmunocomprometidos es baja, habría que considerar la elevada prevalencia de episodios de enfermedad neumocócica en estos pacientes.

TABLA 4
Coste/efectividad de algunas intervenciones sanitarias

Intervención	Coste por año de vida ganado (dólares norteamericanos)
Vacuna neumocócica en mayores de 65 años	1.800
Mamografía en mujeres de 50-65 años, cada 3 años	2.700
Angioplastia coronaria en varones mayores de 55 años	5.600
Cribado de HTA en personas mayores de 60 años asintomáticas	11.000
Detección de VIH en donantes de sangre	14.000

Tomada de Vlasich C. Vaccine 2001;19:2233-37.

- Se desconoce el beneficio de la vacunación en pacientes no vacunados, portadores nasofaríngeos asintomáticos y en la resistencia del germen a los antibióticos más comúnmente utilizados.
- Se debe valorar el coste/eficacia de la vacunación anti-neumocócica en comparación con otras intervenciones sanitarias (tabla 4).

Indicaciones^{12,17-19}

Adultos con alto riesgo de morbilidad por neumococo

- Personas mayores de 65 años, especialmente en aquellos que estén o vayan a ser institucionalizados. Las autoridades sanitarias españolas (Ministerio de Sanidad)¹⁷ no la recomiendan. Sin embargo, y dado que la política vacunal es competencia de las comunidades autónomas, la decisión de vacunar a este grupo etario difiere en cada comunidad. Actualmente están vacunando sistemáticamente a los mayores de 65 años las comunidades de Cataluña, Galicia, Comunidad Valenciana y Cantabria.
- Inmunodeprimidos: asplenia, infección por VIH, linfomas, mieloma múltiple, anemia de células falciformes.
- Pacientes con enfermedades crónicas: insuficiencia cardíaca, neumopatías crónicas, cirrosis hepática, diabetes mellitus, insuficiencia renal, alcoholismo, pacientes con fistulas de LCR.

Niños mayores de 2 años con alto riesgo de morbilidad por neumococo

- Asplenia funcional u orgánica.
- Niños con enfermedades crónicas: neumopatías crónicas, cardiopatías, insuficiencia renal, síndrome nefrótico.
- Infección por VIH.
- Anemia deprecocítica.
- Niños inmunodeprimidos: leucemia, linfomas, trasplantados.

La dosis a administrar es de 0,5 ml por vía intramuscular o subcutánea y se puede simultanear con otras vacunas, siempre que el lugar de inoculación sea diferente (vacuna antigripal, *Haemophylus influenzae*, toxoide tetánico y/o diftérico, triple viral, hepatitis B). Respecto a la revacuna-

ción, se recomienda una dosis de recuerdo siempre que hayan transcurrido más de 5 años de la primovacuna en aquellos pacientes con alto riesgo de enfermedad neumocócica. Los mayores de 65 años recibirán una segunda dosis si han pasado más de 5 años de la primera y tenían menos de 65 años. Los pacientes mayores de 65 años no vacunados recibirán una sola dosis y no está indicada la revacunación.

La tolerancia es buena; se han descrito reacciones locales hasta en el 50% de los vacunados, consistentes en dolor e induración en el punto de inoculación. Las reacciones de carácter general son muy infrecuentes (menos del 1%) y consisten en fiebre, mialgias y excepcionalmente anafilaxia. En definitiva, se trata de una vacuna de polisacáridos con discrepancia sobre su eficacia en algunos grupos (inmunodeprimidos, mayores de 65 años), no eficaz en menores de 2 años y que no induce memoria inmunológica. Si embargo, es la única vacuna existente actualmente para adultos. La solución a estos interrogantes probablemente esté en el desarrollo de vacunas conjugadas para su uso en adultos.

Vacuna conjugada

Uno de los problemas que plantea la vacuna de polisacáridos es su ineficacia en niños menores de 2 años, cuando se trata de un grupo de alta incidencia de enfermedad neumocócica²¹. Para hacer frente a este problema se han desarrollado vacunas conjugadas. La vacuna actualmente comercializada en España es una vacuna heptavalente que conjuga los serotipos 4-6B-9V-14-18C-19F-23F con un *carrier* proteico CRM 197 que es una mutante atóxica de toxina diftérica; de esta forma la convierte en un antígeno T-dependiente, más inmunógena y generadora de memoria (estimula a las células B y T de memoria) creando inmunidad permanente. Se aprobó en Estados Unidos en febrero del año 2000 y está disponible en España desde junio de 2001.

Las indicaciones aprobadas por las autoridades americanas²² son:

1. Todos los niños de 0-24 meses de edad.
2. Niños de 24-59 meses de edad pertenecientes a las siguientes categorías:

- Anemia falciforme, aplasia congénita/funcional.
- Infección VIH.
- Enfermedades crónicas: cardíacas, pulmonares, diabetes, fistulas de LCR.
- Inmunodeficiencias congénitas, adquiridas, insuficiencia renal, síndrome nefrótico, tumores, leucemias, quimioterapia, radiaciones y trasplante.

3. Debe considerarse en niños de 24-59 meses si presentan las siguientes circunstancias:

- Asistencia a guarderías.
- Grupos étnicos con elevada incidencia de infección neumocócica como afroamericanos y originarios de Alaska.

En España se ha aprobado su uso en niños menores de 2 años con condiciones de riesgo para la enfermedad neumocócica invasora que incluye bacteriemia, sepsis, meningitis y neumonía bacteriémica.

Se administra por vía intramuscular (zona anterolateral del muslo en lactantes y deltoides en niños mayores).

La pauta de administración es la siguiente:

- Niños menores de 6 meses: 3 dosis de 0,5 ml con intervalo de al menos un mes entre dosis. Se recomienda una cuarta dosis en el segundo año de vida.
- Niños de 7-11 meses: 2 dosis de 0,5 ml con intervalo de al menos un mes. Se recomienda una tercera dosis en el segundo año de vida.
- Niños de 12-23 meses: 2 dosis con al menos 2 meses de intervalo entre ambas.

La vacuna puede administrarse juntamente en lugares diferentes con otras vacunas: DTP-Hib, DT, TV, VHB.

Respecto a la eficacia, el estudio Kaiser²³ evaluó la eficacia de la vacuna conjugada en la prevención de la enfermedad neumocócica invasiva en 37.868 niños, demostrándose una eficacia del 97% (IC del 95%, 82-99). En el ensayo finlandés²⁴ se estudió la eficacia vacunal en la prevención de la otitis media. Fue eficaz en un 57% para prevenir la otitis media aguda (OMA) por los serotipos incluidos en la vacuna, disminuyendo al 34% para la OMA producida por cualquier neumococo y del 6% en la reducción de los episodios de OMA de cualquier etiología.

Los datos disponibles sobre la seguridad indican que los principales efectos son locales; aparecen en un 10-15% de los casos y consisten en eritema e induración en el área de inoculación. El efecto secundario sistémico más frecuente es la fiebre de 38 °C que se presenta en la cuarta parte de los vacunados. Estos efectos son más frecuentes cuando se asocian simultáneamente con otras vacunas (DT, DTPa). Dichos efectos son similares en niños prematuros o de bajo peso.

En resumen, la vacuna conjugada actualmente disponible es más inmunógena y eficaz que la de polisacáridos y se

puede utilizar en niños menores de 2 años. Actualmente está aprobada para vacunación sistemática en Estados Unidos, Canadá, Sudáfrica y Finlandia. Respecto a nuestro país, se necesita conocer la incidencia de infecciones neumocócicas y los serotipos que las producen, así como estudios de coste/eficacia para definir el esquema vacunal más apropiado²⁵.

Conclusiones

Las diversas manifestaciones clínicas de las infecciones originadas por neumococo constituyen un problema sanitario de primera magnitud. Las dos estrategias actuales para hacer frente a este problema son la prevención mediante vacunas y la utilización racional de los antibióticos. La vacuna de polisacáridos plantea algunas cuestiones no resueltas: no es eficaz en niños menores de 2 años y tiene una eficacia moderada en mayores de 65 años e inmunodeprimidos. La reciente aparición de vacunas conjugadas resuelve parcialmente estos problemas: es eficaz en menores de 2 años e induce memoria inmunológica. Sin embargo, se han de resolver algunas cuestiones antes de plantearse su introducción en el calendario vacunal sistemático: número de dosis, coste/eficacia, asociación con otras vacunas, etc. La posible solución a la baja eficacia de la vacuna de polisacáridos en mayores de 65 años e inmunodeprimidos quizá radica en el desarrollo de vacunas conjugadas para adultos.

Bibliografía

1. Salleras L, editor. Vacunas preventivas. Principios y aplicaciones. Barcelona: Masson, 1998.
2. Campins Martí M, Moraga Llop FA, editores. Vacunas. Barcelona: Prous Science, 2001.
3. Ruiz Contreras J, García Martín F. Vacunas neumocócicas ¿una solución a diferentes problemas? An Esp Pediatr 200;52:207-11.
4. Torres A, Soler N. Evaluación de la etiología y del abordaje terapéutico de la neumonía adquirida en la comunidad. Med Clin (Barc) 2001;116:179-81.
5. Vaqué J, Roselló J, Trilla A, Monje V, García-Caballero J, Arribas JL, et al. Nosocomial infections in prevalence in Spain: EPI-NE project. Infect Control Hosp Epidemiol 1996;17:293-7.
6. Vaqueiro Subirats M, Sampere Valero M, Font Creus B, Serrate Sanmiguel G, Fontanals Aymerich D, Segura Porta F. Bacteriemia neumocócica en pacientes mayores de 65 años. Estudio de 161 casos. Med Clin (Barc) 2001;241-5.
7. Mirete Ferrer C, Gutiérrez Rodero F, Rodríguez Díaz JC, Royo García G, Shum Phunk C, Martín Hidalgo A. Etiología de la neumonía adquirida en la comunidad tratada ambulatoriamente. Utilidad de un protocolo diagnóstico con pruebas microbiológicas convencionales y detección de antígenos de *S. pneumoniae* y *L. pneumophila* en orina. Med Clin (Barc) 2001;117:657-9.
8. Santos de Unamuno C, Llorente San Martín MA, Carandell Jägger E, Gutiérrez García M, Riera Jaume M, Ramírez Rosales A, et al. Lugar de atención, etiología y tratamiento de las neumonías adquiridas en la comunidad de Mallorca. Med Clin (Barc) 1998;110:290-4.

9. Álvarez Gutiérrez FJ, Del Castillo Otero D, García Fernández A, Romero Romero B, Del Rey Pérez JJ, Solo Campos G, et al. Estudio prospectivo de 221 neumonías adquiridas en la comunidad seguidas de forma ambulatoria. Etiología y evolución clínicoradiológica. *Med Clin (Barc)* 2001;116:161-6.
10. Muñoz Alcañiz A, Sobrino Vegas L, Velasco Muñoz ML, Cano Portero R, Mateo Ontañón S. Vigilancia de las neumonías en España. *Bol Epidemiol Semanal* 1997;5:29-32.
11. Casado Flores J, Arístegui J, Rodrigo de Liria C, Martínón JM, Hernández Pérez C y Grupo para el Estudio de la Meningitis Neumocócica. Prevalencia de la meningitis neumocócica en niños españoles. *An Esp Pediatr* 2002;56:5-9.
12. CDC. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1997;46(RR-08):1-24.
13. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Meffe F, Sankey SS, Weissfeld LA, et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults. A meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med* 1994;154:2666-77.
14. Hutchinson BG, Oxman A, Shannon H, Lloyd S, Altmayer C, Thomas K. Clinical effectiveness of pneumococcal vaccine. Meta-analysis. *Can Fam Physician* 1999;45:2381-93.
15. Moore RA, Wiffen PJ, Lipsky BA. Are the pneumococcal polysaccharide vaccines effective? Meta-analysis of the prospective trials. *BMC Family Practice* 2000;1:1.
16. Cornu C, Yzébe D, Leophonte P, Gaillat J, Boissel JP, Cucherat M. Efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccine in immunocompetent adults: a meta-analysis of randomized trials. *Vaccine* 2001;19:4780-90.
17. Subdirección General de Prestaciones y Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Informe sobre vacuna neumocócica. *Med Clin (Barc)* 1994;1102:383-6.
18. Pareja Bezares A, Álvarez Pasquín MJ, Batalla Martínez C, Comín Bertrán E, Gómez Marco JJ, Mayer Pujadas MA, et al. Prevención de las enfermedades infecciosas. *Aten Primaria* 2001;28 (Supl 2):72-96.
19. Picazo JJ. Guía práctica de vacunas 2000. En: <http://www.vacunas.net>
20. Álvarez Pasquín MJ, Mayer Pujadas MA y Grupo de Infecciones del PAPPs-semFYC. El dilema sobre el coste-efectividad de la vacuna antineumocócica continua. *Medifam* 2001;3:115-20.
21. Zimmerman RK. Pneumococcal conjugate vaccine for young children. *Am Fam Physician* 2001;63:1991-8.
22. CDC. Preventing pneumococcal disease among infants and young children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2000;49(RR-09):1-38.
23. Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al, and the Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;18:187-95.
24. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001;344:403-9.
25. Comité Asesor de Vacunas. Asociación Española de Pediatría. Manual de vacunas en Pediatría. 2.^a ed. Madrid: AEP, 2001.